



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

[Peripheral nervous system in limited systemic sclerosis].

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

[Peripheral nervous system in limited systemic sclerosis] / Del Rosso A;Ibba-Manneschi L;Tani A;Nosi D;Franca Milia A;Generini S;Guiducci S;Melchiorre D;Pignone A;Matucci Cerinic M. - In: REUMATISMO. - ISSN 0048-7449. - STAMPA. - 56:(2004), pp. 247-252.

Availability:

This version is available at: 2158/646192 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

LAVORO ORIGINALE

Il sistema nervoso periferico nella sclerosi sistemica limitata*

Peripheral nervous system in limited systemic sclerosis

A. Del Rosso¹, L. Ibba Manneschi², A. Tani², D. Nosi², A. Franca Milia¹, S. Generini¹,
S. Guiducci¹, D. Melchiorre¹, A. Pignone¹, M. Matucci Cerinic¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Divisione di Reumatologia;

²Dipartimento di Anatomia, Istologia e Medicina Legale, Università di Firenze

SUMMARY

Objectives. *PNS is involved in Systemic Sclerosis (SSc) since the earliest phases. Our aim is to perform an ultrastructural study on skin PNS fibers in SSc.*

Methods. *Skin biopsies were taken from forearms of 8 patients affected by limited SSc (lSSc) and 3 controls and processed for transmission electron microscopy (TEM). The semithin sections (2 mm) were observed at light microscope and optical fields were chosen for ultrathin sections (1 mm) preparation and TEM examination.*

Results. *In lSSc skin, in the semithin sections, damaged areas are close to apparently spared areas. At TEM, in early lSSc patients, signs of inflammation and damaged microvessels are visible in derma. PNS fibers are not damaged. In advanced lSSc, fibrosis prevails on inflammation, and slight ultrastructural alterations of PNS fibers are evident in papillary derma.*

Conclusions. *PNS lesions are different in severity in lSSc according to the disease duration, resulting more severe in advanced than in early phase.*

Reumatismo, 2004; 56(4):247-252

INTRODUZIONE

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia del connettivo ad eziologia ignota, caratterizzata da alterazioni della microcircolazione, presenza di autoanticorpi e da attivazione dei fibroblasti che, producendo abnormi quantità di collagene, inducono fibrosi in diversi organi e apparati (1). Uno dei principali organi bersaglio del processo fibrotico è la cute, le cui alterazioni sono dovute al graduale ispessimento del derma e all'assottigliamento dell'epidermide, che, nel loro insieme, comportano un indurimento della cute, rilevabile anche a livello clinico.

A livello istopatologico, dapprima compaiono edema ed infiltrato flogistico e successivamente sono rilevabili appiattimento delle papille dermo-epidermiche, anormale distribuzione dei fasci di collagene e perdita degli annessi cutanei (2). Alterazioni dei microvasi sono presenti fino dalle prime fasi di malattia.

La cute è riccamente dotata di fibre nervose del sistema nervoso periferico (SNP) e organuli recettoriali, tale da essere considerata un importante organo di senso, contenente molte terminazioni sensitive specializzate e terminazioni libere, alcune delle quali penetrano anche nell'epidermide, talora arrivando fino alla strato corneo. Una ricca rete nervosa si trova anche attorno ai vari annessi cutanei ed ai vasi sanguigni (3, 4).

Fino ad oggi, sono stati condotti molti studi morfologici sulle alterazioni microvascolari nella cute dei pazienti con SSc (5, 6), mentre poco sono i lavori che hanno valutato l'ultrastruttura del SNP cutaneo (7, 8).

Nella SSc, è stata dimostrata una incidenza relati-

*Lavoro premiato al XL Congresso SIR, Udine 2003

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Angela Del Rosso

Dipartimento di Medicina Interna,

Sezione di Reumatologia,

Villa Monna Tessa Viale Pieraccini 18, 50139 Firenze, Italia

E-mail: angedelr@tin.it

vamente elevata di alterazioni del SNP, che sembra coinvolto in ognuna delle sue branche, sensitiva, motoria ed autonoma (SNA) (8) ed il cui network è ben rappresentato a livello perivascolare. Tale coinvolgimento è presente fino dalle prime fasi di malattia. Infatti, sono frequentemente descritte neuropatie a carico dei nervi encefalici e spinali (soprattutto dei nervi trigemino e mediano), la cui comparsa può precedere di anni l'esordio della SSc (9, 10), ed alterazioni della funzione del SNA, che appare implicato nella genesi del fenomeno di Raynaud (11, 12), di alterazioni del tratto R-R (13-15), di anomalie della motilità dell'apparato gastroenterico (16, 17) e di neuropatia autonoma pupillare (18, 19).

Comunque, ad oggi, non ci sono dati sicuri sull'effettivo ruolo svolto dal SNP nella patogenesi della malattia; ovvero se il suo coinvolgimento sia primitivo e precoce oppure un epifenomeno secondario, pur restando ormai accertate le sue alterazioni nel corso della malattia (8).

Vista la frequenza delle alterazioni del SNP nella SSc, abbiamo eseguito uno studio ultrastrutturale sulle fibre del SNP nella cute, organo bersaglio della malattia, in un gruppo di pazienti affetti dal subset limitato della SSc (ISSc).

PAZIENTI E METODI

Sono stati selezionati 8 pazienti (6 donne e 2 uomini, età media 57.6 ± 5.8 anni), affetti da ISSc (20) seguiti presso la sezione di Reumatologia del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze. I pazienti sono stati sottoposti a biopsia (1×0.5 cm) sul terzo medio dell'avambraccio su cute coinvolta dalla malattia.

Inoltre, sono stati prelevati frammenti di cute dall'avambraccio di 3 soggetti comparabili per sesso ed età ai pazienti con SSc (2 donne e 1 uomo, età media 54.7 ± 6.6 anni), sottoposti ad interventi chirurgici all'arto superiore per traumatismi. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale e tutti i soggetti partecipanti hanno dato il loro consenso informato scritto. I campioni cutanei ottenuti, comprendenti epidermide e derma, sono stati processati per l'analisi in microscopia elettronica a trasmissione (MET).

Tutti i pazienti affetti da SSc sono stati sottoposti ad un wash-out farmacologico nei 15 giorni precedenti la biopsia, durante i quali è stata permessa soltanto l'assunzione di inibitori di pompa protonica e clebopride.

MICROSCOPIA OTTICA PER LE SEZIONI SEMIFINI E MICROSCOPIA ELETTRONICA A TRASMISSIONE (MET)

Per l'analisi in MET, i campioni sono stati fissati in glutaraldeide al 4% in tampone cacodilato 0,1M, pH 7.4 e post-fissati in tetrossido di osmio all'1% in tampone fosfato 0,1M, pH 7.4. I campioni sono stati poi deidratati in una serie graduata di acetoni, passati attraverso ossido di propilene e inclusi in Epon 812.

Le sezioni semifini ottenute all'ultramicrotomo (2 μ m), dopo colorazione con blu di toluidina, sono state osservate al microscopio ottico (MO) e sono stati scelti alcuni campi ottici, contenenti fibre nervose, su cui effettuare successive sezioni ultrafini (1 μ m). Queste ultime sono state colorate con acetato di uranile e bismuto alcalino subnitratato per l'osservazione al microscopio elettronico a trasmissione (eseguita con microscopio elettronico Jeol 1010).

STATISTICHE

I dati demografici e clinici dei pazienti affetti da SSc e dai soggetti di controllo sono stati espressi come media \pm deviazione standard (per le variabili continue) e come rapporti (per le variabili binomiali) e paragonati rispettivamente tramite t-test di Student e test X^2 . Le statistiche sono state considerate significative per valori di $p < 0.05$.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche dei pazienti, studiati secondo le recenti linee guida (21), sono mostrate nella tabella I. Nessuno dei pazienti presentava sintomi e segni (valutati tramite elettromiografia) a carico del SNP né assumeva farmaci attivi sul SNP.

SEZIONI SEMIFINI OSSERVATE AL MICROSCOPIO OTTICO (MO)

Nelle sezioni semifini della cute dei pazienti con ISSc, osservate al MO, aree danneggiate erano vicine ad aree indenni, con brusca transizione e con distribuzione a chiazze delle alterazioni cutanee. La cute delle ISSc in fase precoce (4 pazienti; < 5 anni di malattia) era caratterizzata da edema e infiltrato flogistico perivasale nel derma. L'innerva-

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da SSc e dei soggetti di controllo.

		SSc limitata (nr: 8)	Valore di P ISSc vs controlli	Controlli sani (nr:3)
Età (anni)		57.6± 5.8	ns	54.7 ± 6.6
Sesso	F/M	6/2	ns	2/1
Durata di malattia		8.5 ± 4.6		
Precoce/avanzata		4/4		
Ulcere ai polpastrelli (+/-)		3/5		
Skin score		8.4± 4.6		
Capillaroscopia	Precoce	2/8		
	Attivo	4/8		
	Tardivo	2/8		
Autoanticorpi	ANA +	8/8		
	Scl-70 +	2/8		
	ACA +	8/8		
Malattia interstiziale				
Polmonare (+/-)		4/8		
Ipertensione				
Polmonare (+/-)		4/8		
Coinvolgimento cardiaco (+/-)		2/8		
Coinvolgimento renale (+/-)		2/8		
Coinvolgimento esofageo (+/-)				
(valutato in 5 pazienti)		1/5		
Neuropatia periferica (+/-)		0/8		

M = maschio, F = femmina; ANA = anticorpi anti-nucleari, Scl-70 = anticorpi anti-Scl 70, ACA = anticorpi anti-centromero.

zione non presentava alterazioni. Un'estesa rete di fibre nervose innervava ancora gli annessi cutanei. Le sezioni ottenute dalle aree coinvolte, ma istologicamente indenni, non differivano dalla cute dei soggetti di controllo.

Le sezioni semifini ottenute dalla ISSc in fase più avanzata (4 pazienti; >5 anni di malattia), erano caratterizzate dall'appiattimento della giunzione dermo-epidermica e dalla scomparsa delle creste papillari. In tali sezioni prevaleva la fibrosi, accompagnata da alterazioni a carico dei vasi del microcircolo, che mostravano lume ridotto, spesso occluso, per ipertrofia delle cellule endoteliali. Nella cute lesionata, i follicoli piliferi e le ghiandole sebacee erano assenti e le fibre nervose, più rare, non raggiungevano la giunzione dermo-epidermica. Nel derma papillare i piccoli nervi apparivano rigonfi.

SEZIONI FINI OSSERVATE AL MICROSCOPIO ELETTRONICO (MET)

Al MET, nelle sezioni ottenute dalle aree istologicamente coinvolte della cute di pazienti con ISSc

in fase precoce, erano visibili segni di flogosi perivascolare (edema, linfociti, polimorfonucleati, macrofagi, mastociti attivi, cellule dendritiche) (Fig. 1). La maggior parte dei microvasi presentavano lume chiuso a causa dell'ipertrofia endoteliale (Fig. 1). L'innervazione cutanea era comunque mantenuta e le fibre nervose non mostravano nessuna alterazione ultrastrutturale.

Al MET, nel derma dei pazienti con ISSc più avanzata, in sezioni ottenute dalle aree coinvolte, fasci di collagene, disposti in modo anormale, rimpiazzavano l'infiltrato infiammatorio e l'edema. I lumi capillari erano occlusi e la membrana basale delle piccole arterie appariva delaminata o ispessita. Nel derma papillare, erano presenti lievi alterazioni ultrastrutturali delle fibre del SNP, soprattutto a carico dell'assoplasma, come edema e perdita di neurotubuli (Fig. 2).

Nei nervi era presente edema, sia nell'endonervio, in cui circondava le fibre amieliniche (Fig. 2) e fra le cellule del perinervio (Fig. 3). Anche in questa fase, le sezioni ottenute da aree istologicamente non coinvolte non differivano dalla cute dei soggetti di controllo.

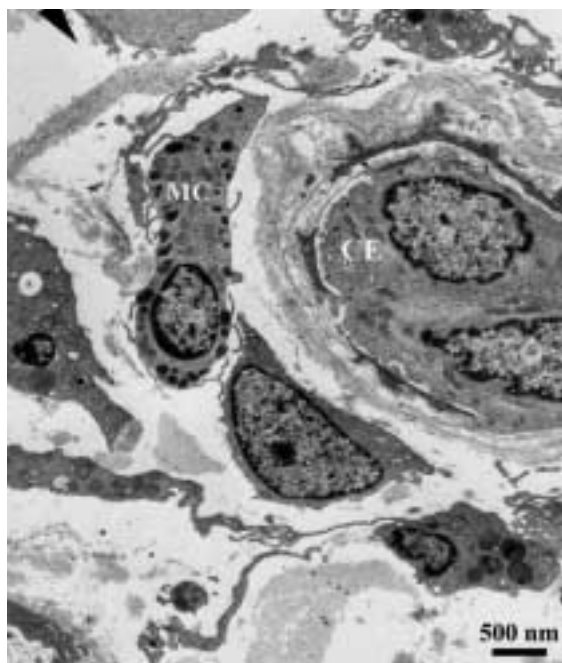


Figura 1 - Cute di paziente affetto da SSc limitata in fase precoce al MET. Derma con flogosi: edema interstiziale (freccia) e un mastocita con pochi granuli (MC). Vaso con lume occluso da cellule endoteliali ipertrofiche. (ingrandimento originale X 3000).

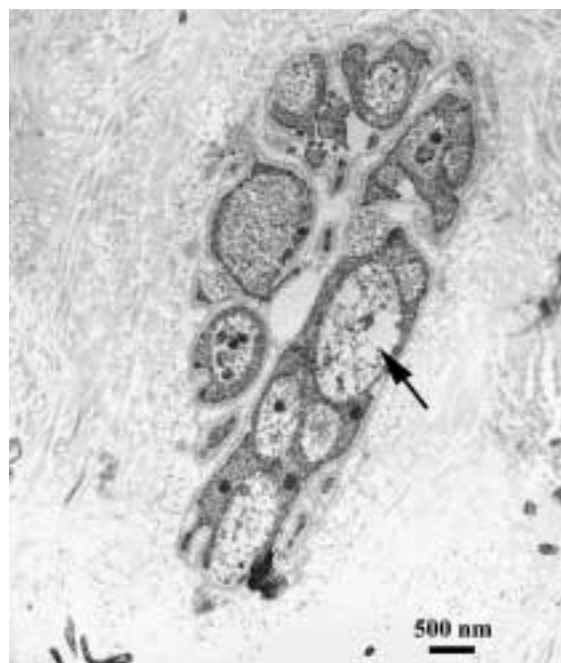


Figura 2 - Cute di paziente affetto da SSc limitata in fase avanzata al MET. Fascio di fibre nervose alcune delle quali presentano assoplasma edematoso con pochi neurotubuli (freccia). (ingrandimento originale X 8000).



Figura 3 - Cute di paziente affetto da SSc limitata in fase avanzata al MET. Un nervo con poche fibre amieliniche immerse in un endonervio edematoso. Edema che allontana i due strati di cellule perineurali (freccia). (ingrandimento originale X 5000).

DISCUSSIONE

Fino ad oggi, pochi lavori hanno valutato l'ultrastruttura delle fibre del SNP cutaneo nella SSc. Lo studio eseguito sulla casistica più ampia ha rilevato alterazioni di vario tipo sia nelle fibre amieliniche, rappresentate da edema dell'assoplasma, riduzione del numero di neurofibrille e neurotubuli che nelle fibre mieliniche, in cui era presente, oltre alle alterazioni descritte per le fibre amieliniche, delaminazione delle guaine mieliniche (7).

Il nostro studio mostra come le alterazioni ultrastrutturali delle fibre del SNP nella cute dei pazienti con lSSc siano assenti in fase precoce e si sviluppino solo in fase avanzata, con distribuzione "a chiazze". Tale distribuzione del danno del SNP rispecchia le caratteristiche del coinvolgimento cutaneo ed è in accordo con la fibrosi "a chiazze" rilevabile anche a livello polmonare e nel miocardio dei pazienti con SSc (22). È interessante notare come, nella lSSc, le aree istologicamente indenni della cute coinvolta non presentino nessuna alterazione e siano sovrapponibili alla cute dei soggetti di controllo.

Nel nostro studio abbiamo rilevato come nelle fa-

si precoci della ISSc l'innervazione sia mantenuta, senza che siano apprezzabili alterazioni ultrastrutturali delle fibre. È invece evidente a livello del derma una flogosi perivascolare in fase attiva. In fase più avanzata, nelle aree istologicamente colpite (che mostrano un'alterata distribuzione di fibre collagene ed elastiche), le fibre nervose sono ridotte e, nella parte media del derma papillare, mostrano alterazioni ultrastrutturali.

Pochi studi hanno valutato in precedenza le alterazioni ultrastrutturali del SNP nella SSc in apparati e sedi diversi dalla cute. In accordo con i nostri rilievi sul SNP cutaneo, sono le alterazioni ultrastrutturali rilevate nella ISSc al SNP dell'apparato gastroenterico, che sono presenti fino dalle fasi precoci di malattia (23) e diventano più severe in fase avanzata (24).

Danni al SNP sono stati rilevati anche in studi ultrastrutturali sul nervo surale in pazienti sintomatici per neuropatie agli arti inferiori in corso di SSc (25-29).

Nel nostro studio, l'osservazione al TEM conferma i danni ultrastrutturali evidenziati in precedenza a carico delle fibre nervose nella SSc nella cute (7) e in altre sedi (23-29). Nei nostri pazienti, affetti da ISSc, le alterazioni del SNP cutaneo sono rare e presenti soltanto in fase avanzata di malattia e nelle zone cutanee con lesioni istopatologiche evidenti e sono comunque meno severe di quelle rilevate da Badakov et al. (7), nel cui studio, però, non sono specificati né il subset né la durata di malattia dei pazienti.

Le alterazioni da noi osservate al MO nella cute

sclerodermica, sia a carico del derma che dei piccoli vasi, concordano con quelle già descritte in letteratura, in cui, però, le osservazioni sono state condotte soprattutto su campioni prelevati in fase avanzata di malattia (2).

Le nostre osservazioni concordano con quelle di Prescott et al., che indicano come lo sviluppo delle alterazioni patologiche nella cute della SSc si svolga attraverso una sequenza ordinata di eventi (2). I nostri dati, inoltre, mostrano come le alterazioni a carico delle fibre del SNP cutaneo evolvano in parallelo con le lesioni a carico di derma, epidermide e microcircolo, risultando, quindi, anch'esse più gravi in una fase tardiva che in una fase precoce.

Rimane comunque da stabilire se le alterazioni delle fibre nervose periferiche cutanee siano secondarie alla malattia o abbiano un ruolo nella patogenesi e nella evoluzione della SSc.

È da sottolineare il fatto che questi risultati, preliminari e ottenuti su una casistica limitata, dovranno essere convalidati su un numero maggiore di pazienti.

In conclusione, i nostri rilievi confermano la presenza di alterazioni ultrastrutturali del SNP cutaneo nei pazienti con ISSc e come queste siano concomitanti alla progressione e alla severità del coinvolgimento cutaneo.

Ringraziamenti

Un caro ringraziamento alla dottoressa Patrizia Cerboni e al dottor Ferdinando Paternostro, per la revisione del manoscritto e delle figure e all'AS-SMAF (Associazione Malati Sclerosi Sistemica e Malattie Fibrosanti) per il continuo supporto.

RIASSUNTO

Su biopsie cutanee (ottenute dalle avambraccia) di 8 pazienti con SSc variante cutanea limitata (ISSc) e 3 controlli è stato eseguito uno studio ultrastrutturale, tramite microscopio elettronico a trasmissione (MET), sul sistema nervoso periferico (SNP) cutaneo. Al MET, nella cute di pazienti con ISSc, le alterazioni delle fibre del SNP sono risultate rare in fasi precoci e aumentate di gravità in fasi più avanzate.

Parole chiave - Sclerosi sistemica, sistema nervoso periferico, cute, microscopia elettronica a trasmissione,
Key words - Systemic sclerosis, peripheral nervous system, skin, transmission electron microscopy.

BIBLIOGRAFIA

1. Clements PJ, Furst DE: Systemic Sclerosis, 4th edition, Baltimore, Williams and Wilkins, 2003.
2. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJP, Hoyland J and Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. J

Pathol 1992; 166: 255-63.

3. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G. The innervation of human epidermis. J Neurol Sci 1993; 115: 184-90.
4. Hilliges M, Wang L, Johansson O. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layer of the human epidermis. J Invest Dermatol 1995; 104: 134-7.
5. Trotta F, Biagini G, Cenacchi G, Ballardini G, Varotti

- C, Passarini B, et al. Microvascular changes in progressive systemic sclerosis: immunohistochemical and ultrastructural study. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 209-15.
6. Von Bierbrauer A, Barth P, Willert J, Baerwald C, Mennel HD, Schmidt JA. Electron microscopy and capillaroscopically guided nailfold biopsy in connective tissue diseases: detection of ultrastructural changes of the microcirculatory vessels. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1272-8.
7. Badakov S. Ultrastructural changes of cutaneous nerves in scleroderma. *Folia Med (Plovdiv)* 1992; 34: 57-64.
8. Matucci Cerinic M, Generini S, Pignone A, Casale R. The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma). Clinical features and pathogenetic mechanism. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 879-91.
9. Lori S, Matucci Cerinic M, Casale R, Generini S, Lombardi P, Pignone A, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic sclerosis: the median nerve as target structure. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 601-5.
10. Bertinotti L, Bracci S, Nacci F, Colangelo N, Del Rosso A, Casale R, et al. The autonomic nervous system in systemic sclerosis. A review. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 1-5.
11. Kahaleh BM, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon: dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1-4.
12. Matucci-Cerinic M, Generini S, Pignone A. New Approaches to Raynaud phenomenon. *Curr Op Rheumatol* 1997; 9: 544-56.
13. Hermosillo A, Ortiz R, Dabague J, Casanova JM, Martinez-Lavin M.. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart variability. *J Rheumatol* 1994; 21: 1849-54.
14. Morelli S, Piccirillo G, Fimognari F, Sgreccia A, Ferrante L, Morabito G, et al. Twenty four hours period heart variability in systemic sclerosis. *J. Rheumatol* 1996; 23: 643-5.
15. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D, Carpeggiani C, Maielli M, Varga A, et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. *Br J. Rheumatol* 1997; 36: 669-76.
16. Lock G, Straub RH, Zeuner M, Antoniou E, Holstege A, Scholmerich J, et al. Association of autonomic nervous dysfunction and esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J. Rheumatol* 1998; 25: 1330-5.
17. Akesson A, Ekman R, Prytz H, Sundler F. Tissue concentration of gastrointestinal regulatory peptides in the duodenal mucosa in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 141-8.
18. Straub RH, Zeuner M, Lock G, Rath H, Hein R, Scholmerich J, et al. Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *J. Rheumatol* 1996; 23: 87-92.
19. Del Rosso A, Bertinotti L, Pietrini U, Messori A, Fanciullacci M, Casale R, et al. Pupillo-cynetic activity of Substance P in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1231-7.
20. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-5.
21. The assessment of the patient with systemic sclerosis. Proceedings of a symposium Portonovo (Italy), February 7-9 2002. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 29): 1-68.
22. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orrie JE, Bernstein RL, Kiernan JM, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1990; 17: 656-62.
23. Malandrini A, Selvi E, Villanova M, Sabatini L, Salvadori C, Gambelli S, et al. Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis: ultrastructural study of three cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1203-6.
24. Ibba-Manneschi L, Del Rosso A, Pacini S, Tani A, Becchi P, Matucci-Cerinic M. Ultrastructural study of the muscle coat of the gastric wall in a case of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 754-6.
25. Corbo M, Nemni R, Iannaccone S. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Clin Neuropathol* 1993; 12: 63.
26. Di Trapani G, Tulli A, La Cara A, Laurenzio P, Mazza S, David P. Peripheral neuropathy in the course of progressive systemic sclerosis: light and ultrastructural study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 72: 103-10.
27. Sukenik S, Abarbanel JM, Buskila D, Potashnik G, Horowitz J. Impotence, carpal tunnel syndrome and peripheral neuropathy as presenting symptoms in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1987; 14: 641-3.
28. Comi G, Comola M, Nemni R. Study of a case of neuropathy associated with progressive systemic sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)* 1982; 4: 258.
29. Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA Jr. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjogren's syndrome and the CREST syn-